

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

No
195

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

KOCHAŃSKA Ita

Née le 16 Novembre 1907 à LODZ (Pologne)

TRAVAIL DU SERVICE DU Dr. LESNÉ

Hôpital Trousseau

Contribution à l'Etude du Chlorome

(A propos de quelques cas chez le nourrisson)

Myélosarcome leucoblastique
et érythroblastique

Président : M. CLERC, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas

PARIS (V^e)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

KOCHAŃSKA Ita

Née le 16 Novembre 1907 à LODZ (Pologne)

TRAVAIL DU SERVICE DU Dr. LESNÉ

Hôpital Trousseau

Contribution à l'Etude du Chlorome

(A propos de quelques cas chez le nourrisson)

Myélosarcome leucoblastique
et érythroblastique

Président : M. CLERC, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas
PARIS (V°)

LE DOYEN. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée..	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marçel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	



Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE : Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN : Pathologie médicale.
BÉNARD Henri : Pathologie médicale.
BROCQ : Pathologie chirurgicale.
BRULÉ : Pathologie médicale.
BUSQUET : Pharmacologie.
CADENAT : Pathologie chirurgicale.
CATHALA : Pathologie médicale.
CHABROL : Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT : Physiologie.
CHEVALLIER : Pathologie médicale.
DOGNON : Physique.
DONZELOT : Pathologie médicale.
ECALLE : Obstétrique.
FEY : Urologie.
GASTINEL : Bactériologie.
GATELIER : Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES : Pathologie chirurgicale.
GIROUD : Histologie.
HALPHEN : Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER : Pathologie médicale.
HAZARD : Pharmacologie.
HUGUENIN : Anatomie pathologique.
HUTINEL : Pathologie médicale.

MM.

JOANNON : Hygiène.
LABBÉ (Henri) : Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) : Pathologie médicale.
LEVEUF : Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI : Neuro-psychiatrie.
LIAN : Pathologie médicale.
MONDOR : Pathologie chirurgicale.
MOREAU : Pathologie médicale.
MOULONGUET : Pathologie chirurgicale.
MOURE : Pathologie chirurgicale.
OBERLING : Anatomie pathologique.
OLIVIER : Anatomie.
PIÉDELIÈVRE : Médecine légale.
PORTES : Obstétrique.
QUÉNU : Pathologie chirurgicale.
RICHET : Physiologie.
SANNIÉ : Chimie biologique.
SÉZARY : Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER : Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur) : Pathologie médicale.
VAUDESCAL : Obstétrique.
VELTER : Ophtalmologie.
VIGNES : Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX : Obstétrique.

LEROUX : Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE : Parasitologie.

RETTERER : Histologie.

ZIMMERN : Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ABRAMI : Clinique médicale.

CHIRAY : Clinique médicale.

DUVOIR : Clinique médicale.

BASSET : Clinique chirurgicale.

CHEVASSU : Clinique chirurgicale.

HEITZ-BOYER : Clinique chirurgicale.

MOCQUOT : Clinique chirurgicale.

MM.

PROUST : Clinique chirurgicale.

SCHWARTZ : Clinique chirurgicale.

LE LORIER : Clinique obstétricale.

LÉVY-SOLAL : Clinique obstétricale.

METZGER : Clinique obstétricale.

GUÉNIOT : Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans chaire : Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

MM.

FREY : Stomatologie.

CHAILLEY-BERT, agrégé : Education physique.

LEDoux-LEBARD : Radiologie clinique.

WEIL-HALLÉ : Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS, A MES FRERES,
en témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.

A MADEMOISELLE T. CUKIERMAN,
en témoignage de ma grande amitié.

Meis et Amicis.

I. K.

A Monsieur le Professeur CLERC,
Professeur de Pathologie interne,
Médecin de l'Hôpital Lariboisière,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur LESNÉ,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Trousseau

qui nous a inspiré ce travail, en témoignage
de notre reconnaissance pour son brillant
enseignement clinique et pour la bienveil-
lance avec laquelle il nous a toujours
accueilli dans son service.

A Monsieur le Professeur agrégé OBERLING,
qui a bien voulu nous guider dans l'étude si
délicate et difficile de l'anatomie patho-
logique.

A Monsieur le Docteur CLÉMENT,
*Assistant de puériculture à la maternité
de l'Hôpital Saint-Antoine,*

Hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Docteur ISCH-WALL,
Assistant à l'Hôpital Tenon,

Témoignage de notre gratitude.

A Mademoiselle le Docteur LAMOUREUX,
pour l'aide affectueuse qu'elle a bien voulu
nous apporter.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux
de Montpellier.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux
de Paris.

INTRODUCTION

Le chlorome ou le « cancer vert » d'Aran est une affection de l'enfance caractérisée par le développement de tumeurs multiples du crâne, offrant une coloration verte particulière.

Sa malignité d'une part, la présence constante d'une formule de leucémie aiguë d'autre part, ont soulevé de nombreuses discussions pathogéniques, en ce qui concerne les rapports des leucémies et des sarcomatoses.

Dans le service de notre Maître, M. le Docteur Lesné, il nous a été permis d'observer plusieurs cas de cette curieuse et rare forme morbide chez des nourrissons, qui font l'objet de ce travail.

ETUDE CLINIQUE

Etiologie. — Le chlorome est une affection rare; on en trouve environ 150 cas dans la littérature. Il frappe surtout les enfants au-dessous de 8 ans, plus rarement les adolescents, exceptionnellement les adultes. Les âges extrêmes sont : 4 mois et 55 ans. Le sexe masculin est atteint dans les deux tiers des cas. Les antécédents héréditaires et personnels ne paraissent pas jouer un grand rôle; pour certains auteurs l'hérédo-syphilis serait une cause prédisposante; d'autres invoquent les traumatismes, les maladies infectieuses de l'enfance, la tuberculose, le rachitisme. On a décrit un cas de chlorome précédé d'une septicémie streptococcique. Silvia Gandolfo note l'apparition de la maladie à la suite de la vaccination jennérienne à réaction violente. Tous ces facteurs n'ont qu'une valeur occasionnelle et non déterminante, les agents étiologiques de la maladie restant inconnus. Dans quelques cas rares (Pagniez, Coste et Ravina) le chlorome vient compliquer une leucémie myéloïde chronique améliorée par l'irradiation. Sous l'influence du traitement il se produit une récurrence leucémique au moment de l'apparition des tumeurs avec une tendance vers une formule

plus aiguë. Les faits de transformation de la leucémie myéloïde en leucémie myéloblastique, sous l'influence de la radiothérapie, sont bien connus; leur transformation en néoplasie maligne qui est le chlorome, est d'une rareté exceptionnelle.

Symptomatologie. — Comme nous ne savons rien de l'étiologie, l'intérêt majeur est de bien connaître la symptomatologie si variable, ce qui permettra l'individualisation clinique de la maladie et surtout de faire un diagnostic précoce.

Le début est difficile à préciser. Les symptômes en sont peu nets : inappétence, apathie, douleurs vagues dans les membres, céphalées, pâleur, amaigrissement, fièvre modérée, épistaxis et manifestations à type de purpura. La banalité de ces phénomènes fait qu'il est rare de voir le malade à cette période. Ce n'est qu'au moment de l'apparition des tumeurs que l'attention est attirée sur les déformations qu'elles déterminent et sur les symptômes plus précis de leurs localisations.

La forme la plus fréquente chez l'enfant est celle décrite par les auteurs italiens comme « cranio-ophthalmique ». En effet, le chlorome touche avec prédilection les os du crâne. Les premiers symptômes de cette localisation sont dus pour la plupart aux tumeurs qui envahissent les orbites et les fosses temporales en provoquant de l'exophtalmie, des troubles de la vision et des bosses latérales. La tête augmente de volume et chez le nourrisson on a pu observer l'écartement des sutures dû au développement des tumeurs à l'intérieur

du crâne. C'est ainsi que, dans le cas que nous rapportons, la fontanelle est très tendue, saillante, indiquant la compression cérébrale. L'augmentation du volume du crâne tient également à la dissémination des tumeurs, de forme et de taille variables, siégeant à la voûte crânienne.

Cette association des tumeurs temporales symétriques, de l'exophtalmie et de l'œdème des paupières, jointes à une teinte cireuse du visage, réalise un véritable facies chloromateux auquel Beatty a donné le nom de « tête de grenouille ». Cet aspect est si caractéristique qu'il suffit par lui-même à mettre sur la voie du diagnostic. Toutefois les tumeurs peuvent se développer dans les différents points du squelette et on les voit atteindre les os du thorax, les os longs des membres et du bassin. Nous tâcherons maintenant de faire une description détaillée des différents troubles mécaniques et généraux causés par le développement des tumeurs chloromateuses.

Les tuméfactions occupant la voûte et la face sont accessibles à la palpation. Elles offrent une consistance variable, tantôt dure, tantôt fluctuante. Elles ont peu de tendance à l'ulcération, bien que Balfour signale qu'une de ces tumeurs ait commencé à fournir une matière verdâtre. La peau est d'apparence normale, non adhérente. Dans quelques cas rares, elle présente à leur niveau des reflets verdâtres (Volpe, Sabatini). Dans la région frontale, il se développe un réseau veineux sous-cutané. Ces tuméfactions font corps avec le plan osseux sous-jacent sur lequel elles ne sont pas

mobilisables. Le développement des tumeurs orbitaires cause des troubles de la vision considérables, pouvant même aboutir à la cécité. Quand elles atteignent un certain volume il est parfois possible de les explorer à travers les paupières. On en a vu qui arrivaient à sortir de l'orbite. Le fond d'œil montre de la stase papillaire, de la névrite optique fréquente, enfin de la rétinite anémique ou leucémique traduisant bien l'état du sang. La saillie des yeux empêche l'occlusion des paupières, ce qui entraîne l'ulcération de la cornée et l'ophtalmie purulente. L'exophtalmie augmente parallèlement au développement des tumeurs et on peut voir les yeux complètement chassés des orbites. Les mouvements des globes oculaires sont limités; l'ophtalmoplégie peut même être complète. On observe des hémorragies des paupières et des conjonctives.

Les tumeurs de la face y produisent des déformations considérables.

Celles de la base du crâne entraînent surtout des troubles auditifs et labyrinthiques, et de la paralysie faciale, pouvant dans certains cas constituer les symptômes de début. C'est ainsi qu'on note de la surdité, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des otites et des douleurs de la mastoïde (Marmillot). Ceux de l'étage antérieur font invasion dans les fosses nasales à travers la lame criblée de l'ethmoïde et entravent la respiration.

La polyurie et la polydipsie, observées par Pagniez,

Coste et Ravina, font penser à une compression de la région hypophyso-tubérienne.

On a mentionné des réactions méningées avec raideur de la nuque, signe de Kernig, somnolence et hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Les localisations des tumeurs au sternum et aux côtes produisent quelquefois des tuméfactions palpables et une sensibilité de l'os à la percussion.

Elles se retrouvent également le long de la colonne vertébrale, en se manifestant par des douleurs et des symptômes de compression médullaire avec paraplégie flasque des membres inférieurs et incontinence des matières et des urines (Heissen).

Les os longs des membres deviennent douloureux et on peut parfois sentir un empâtement entourant l'os. Les localisations au bassin sont beaucoup plus rares. On a tout de même observé des douleurs du sacrum et Volpe décrit une tumeur dans la fosse iliaque. Aucune partie du squelette n'est donc épargnée par le processus tumoral.

Ce qui frappe encore à l'examen de ces malades, c'est la pâleur très prononcée de la peau et des muqueuses. La face est d'un teint livide, un peu bouffie.

Cette anémie, s'accroissant avec la progression de la maladie, s'accompagne de signes de diathèse hémorragique qui se traduit au niveau de la peau par des ecchymoses sous-cutanées et des pétéchies. On observe également des épistaxis, des hémorragies buccales, intestinales, des hématuries. Heissen décrit un cas d'avortement chez une jeune femme et des ménorra-

gies. Au niveau des téguments on peut encore rencontrer des nodules qui, dans certains cas, présentent une coloration verdâtre, permettant de faire le diagnostic. Le foie et la rate atteignent quelquefois un volume considérable; dans d'autres cas ils sont absolument normaux. On observe souvent de l'adénopathie généralisée, ou bien régionale en rapport avec le développement des tumeurs. La fièvre est modérée, oscillant entre 37° 5 et 38° 5. Elle peut s'élever jusqu'à 41° 5 aux approches de la mort. Le pouls est rapide. On constate souvent l'existence de souffles anémiques dans les vaisseaux du cou. La phlébite de la veine fémorale a été observée par Pissavy et Richet. Du côté du tube digestif on note des symptômes très variables. La muqueuse buccale présente des processus ulcéreux et nécrosants, qui, localisés dans la région des amygdales, simulent une diphtérie septique. On peut encore voir des phénomènes scorbutiques au niveau des gencives. On observe de la constipation opiniâtre ou bien de la diarrhée. Des vomissements sont signalés fréquemment; les hématomèses et les mélœna traduisent la dyscrasie sanguine. L'anorexie est de règle.

On trouve souvent dans les poumons des râles ronflants et sibilants. On a vu des signes de pleurésie (Ravot, Quincke) avec dyspnée considérable, correspondant au développement de la tumeur médiastinale (Feer).

Du côté de l'appareil urinaire on peut observer des troubles de la miction, quelquefois de la dysurie. L'examen des urines montre une élimination exagérée

des urates et des phosphates. Elles contiennent souvent de l'albumine, quelquefois des cylindres. On a noté la présence de l'urobiline et de l'urobilinogène. La réaction de l'albumose de Bence-Jones a été positive dans certains cas, ce qui est considéré comme un signe d'atteinte de la moelle osseuse. Dans le cas de Sabatini, la diazoréaction était légèrement positive. Notons enfin que Waldstein a observé des urines vertes; ce cas est d'ailleurs resté unique.

Aux organes génitaux on a rencontré des tumeurs du testicule et des ovaires, mais à titre exceptionnel.

Evolution. — L'état général est de plus en plus atteint; l'amaigrissement et l'asthénie sont très marqués. Après un temps stationnaire variable, la maladie marche avec une rapidité extrême vers une terminaison inévitablement fatale, hâtée quelquefois par des hémorragies. En l'absence de cette complication on voit la cachexie faire des progrès rapides; les œdèmes apparaissent, la fièvre monte, le pouls s'accélère et le malade meurt, présentant parfois des phénomènes cérébraux. La durée de l'évolution est de un à six mois, mais dans quelques cas rares, concernant l'adulte, elle a dépassé un an.

HÉMATOLOGIE

Le problème hématologique du chlorome est capital. Si l'examen du sang ne présente aucune altération d'ordre qualitatif, le diagnostic de chlorome peut être exclu.

Il y a toujours une formule de leucémie aiguë et d'anémie concomitantes.

L'anémie, légère au début de la maladie, évolue vers le type pernicieux et on voit le nombre habituel de 3-2 millions des globules rouges tomber à 460.000 (Pissavy et Richet). Parallèlement à la réduction des hématies il y a une baisse de l'hémoglobine qui atteint quelquefois 10 0/0 (Feer). Les hématies présentent souvent de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromatophilie. On trouve fréquemment signalée la présence des normoblastes et des mégalo blastes.

Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de préciser le moment exact de l'apparition de la leucémie. Aubertin pense que le chlorome existe pendant une période plus ou moins longue sans leucémie. Cette hypothèse trouverait sa confirmation dans l'observation de Lecène où une tumeur chloromateuse isolée de l'extrémité supérieure de l'humérus ne s'accompagnait d'aucune modification cytologique du sang.

Dans la plupart des cas on ne fait le diagnostic qu'à une période avancée de l'extension des tumeurs et à ce moment il existe déjà un état leucémique du sang. Le nombre des globules blancs oscille dans certains cas entre 13 et 15.000, dans d'autres entre 20 et 40.000. Les chiffres élevés de la leucémie classique ne se rencontrent que rarement dans le chlorome. Toutefois Müller observe un chiffre de 220.000 leucocytes, Tramontano et Pansini celui de 1.000.000.

On a décrit le chlorome aleucémique, mais si, au cours de la maladie, on peut quelquefois rencontrer des chiffres de globules blancs normaux ou même inférieurs à la normale, ce n'est qu'à titre occasionnel ou passager. Dans les phases ultimes de la maladie il y a toujours ou une augmentation du chiffre des globules blancs, ou une modification qualitative importante de la formule leucocytaire.

C'est ainsi que dans le cas de Pissavy et Richet le nombre des globules blancs varie entre 9.200 et 3.200 pour atteindre 18.800 avant la mort.

Quant à la formule leucocytaire, on a voulu faire une différenciation entre une forme lymphoïde et myéloïde du chlorome. Cette distinction ne doit être prise en considération qu'avec de grandes réserves et, depuis qu'on sait mieux reconnaître les éléments de la série myéloïde, soit par leur morphologie, soit par leurs réactions biologiques, on n'a plus décrit de cas de chlorome lymphoïde.

La leucémie du chlorome est caractérisée par la présence de formes embryonnaires, indifférenciées. Ces

éléments sont de grandes cellules à noyau rond et clair contenant des nucléoles, avec un fin réseau chromatinien, à protoplasma peu abondant, non granuleux et fortement basophile. Malgré l'absence de granulations, la réaction des oxydases est positive. Ces éléments correspondent bien, quant à leur description, aux myéloblastes des leucémies aiguës. Ces cellules peuvent s'accompagner de toutes les formes de passage entre le myéloblaste et le polynucléaire adulte et d'autres formes jeunes décrites sous le nom de cellules de Türk et de cellules de Rieder. On rencontre des figures de caryocinèse.

Les polynucléaires neutrophiles tendent à disparaître; les éosinophiles et les basophiles, au contraire, dépassent légèrement le chiffre normal. Les éléments embryonnaires ont pu atteindre dans certains cas 75 0/0 (Marmillot).

Malgré la ressemblance frappante de la leucémie du chlorome et de la leucémie aiguë classique, il y a quelquefois des écarts assez considérables, ce qui a attiré l'attention de nombreux auteurs. Dans le cas de Meyer et Berger, les myélocytes sont en partie d'une atypie jamais rencontrée dans les leucémies banales. Les granulations notamment sont de taille, de nombre et de colorabilité très variables. Les cellules elles-mêmes présentent des dimensions différentes, tantôt exceptionnellement grandes, tantôt au contraire très petites. Heissen observe des myéloblastes pathologiques avec division amitotique du noyau et des vacuoles dans le noyau et dans le plasma.

MM. Weil, Isch-Wall et Bertrand signalent un cas de chlorome avec un chiffre normal des leucocytes, qui tous présentaient des altérations considérables : les polynucléaires en caryolyse avancée, les mononucléaires avec un noyau à chromatine très irrégulièrement distribuée, enfin des cellules sans noyaux de grandeur variable. Silvia Gandolfo, en présence de cellules du type d'hémocyto blasts (cellule indifférenciée) mais dont elles diffèrent par le volume et la chromatine compacte, et dont certaines sont en division amitotique, en fait des éléments caractéristiques de la leucémie du chlorome.

Il nous semble difficile en présence de toutes ces formes atypiques de parler d'un élément spécifique de cette maladie. C'est l'ensemble de ces formes non rencontrées dans la leucémie banale, qui permet d'individualiser la leucémie chloromateuse.

La ponction des tumeurs ramène un liquide hémorragique, quelquefois à reflets verdâtres et qui, à l'examen, ne diffère en rien de celui du sang circulant. Le sérum vert a été observé par Jacobaeus.

La résistance globulaire est légèrement diminuée. Dans quelques cas le temps de saignement était prolongé. Le signe du lacet est généralement négatif. La coagulation est à peu près normale. La présence d'isoagglutinines et de la bilirubine « anhépatique » a été observée par Meyer et Berger. L'acide urique a été augmenté dans le cas de Quincke (15 mg. 0/0).

Toutes les hémoculturs et les inoculations faites, même aux singes, sont restées négatives.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique a permis d'individualiser le chlorome par sa coloration verte, ses tumeurs à point de départ médullaire et la structure histologique des néoformations dont les éléments sont identiques à ceux du sang.

L'examen macroscopique montre la présence de tumeurs multiples de forme irrégulière, de volume variant de celui d'une petite noix à celui d'une mandarine, de consistance gélatineuse ou élastique.

Ce qui frappe au premier abord c'est leur coloration verte particulière pouvant présenter toutes les nuances depuis le jaune verdâtre jusqu'au vert franc.

Elles sont nettement sous-periostées, font corps avec la table externe de l'os et ne sont pas adhérentes à la peau. La matière verte corrode l'os qui est considérablement aminci, transparent et parfois même ramolli.

Leur siège de prédilection est le crâne, mais elles peuvent, quoique plus rarement, siéger dans toutes les autres parties du squelette.

Au niveau de la face externe du crâne nous trouvons des tumeurs dans la région temporale, pariétale et frontale, moins souvent dans les régions occipitale et mastoïdienne.

La face est également atteinte; ici ces tumeurs occupent les sinus, les maxillaires.

A l'intérieur du crâne la voûte orbitaire est envahie par les masses chloromateuses qui remplissent les orbites, touchent le sphénoïde et déterminent au niveau du rocher des lésions considérables de l'oreille moyenne. Si, dans bien des cas, ces tumeurs sont limitées au périoste, elles peuvent aussi s'étendre de leur point d'origine vers les parties molles avoisinantes (tissu graisseux de l'orbite, muscles de l'œil, muscles temporaux).

Après le crâne, le sternum et les côtes sont le plus fréquemment atteints; on y observe des tuméfactions arrondies, dures, indolentes qui font saillie au dehors, mais plus souvent elles se développent aux dépens de la face postérieure du sternum en faisant saillie sous la plèvre.

Plus rarement on a rencontré les masses chloromateuses dans la colonne vertébrale, le sacrum, l'os iliaque et les os des membres.

Ces tumeurs naissent dans la moelle osseuse, ce que démontre bien l'existence des tuméfactions à l'intérieur de l'os. Le tissu médullaire subit des altérations très accusées, quelquefois moins nettes. Il est souvent hyperplasique, mais cette hyperplasie n'est pas toujours uniforme et, à côté des zones d'aspect rouge fœtal, on peut observer des parties respectées de coloration jaunâtre habituelle. Quelquefois la moelle présente une coloration verte. Le périoste est constamment touché; il présente des dépôts de masses verdâ-

tres. Les formations néoplasiques même très volumineuses ne traversent que rarement la substance compacte de l'os.

Toutes ces lésions osseuses peuvent être considérées comme primitives.

La généralisation du processus tumoral donne lieu à diverses métastases et il n'y a pas un seul organe de l'économie qui ne puisse en être atteint. Bien qu'elles soient assez rares, elles constituent un argument indiscutable de la malignité du chlorome.

Les ganglions sont tuméfiés et présentent la teinte verte caractéristique. La rate est hypertrophiée et on y observe parfois des noyaux verts dans la substance de l'organe (Quinke). Le foie est en dégénérescence graisseuse, hypertrophié également.

L'intestin est le siège de tuméfactions vertes (Aran). Les reins sont décolorés et présentent fréquemment des foyers verdâtres.

Au niveau du trigone de la vessie Heissen a trouvé une tumeur verte. Un vaste abcès de la prostate contenant du pus vert a été observé par Aran.

Müller a décrit des noyaux verts dans les testicules; Pissavy et Richet des ovaires gros, bosselés, présentant la même coloration.

Le poumon, la plèvre et le diaphragme sont envahis par la néoplasie (Ravot).

Le cœur et le cerveau ne sont pas non plus épargnés; Krumbein note des taches vertes de l'oreillette, Gallemaerts de nombreux nodules chloromateux dans la substance cérébrale. La dure-mère et les méninges

sont souvent parsemées de plaques vertes et ecchymotiques. Un cas de métastase intraoculaire a même été signalé (Gallemaerts).

Le thymus, la thyroïde, la glande mammaire, l'amygdale, peuvent être également le siège d'infiltrations chloromateuses.

L'examen microscopique. — Les tumeurs sont formées par une nappe diffuse et continue de cellules rondes, régulières, séparées par de fines fibres conjonctives. Ces éléments offrent tous les mêmes caractères : un grand noyau clair, souvent nucléolé, avec un réseau chromatinien régulier, nettement visible. Le protoplasma est peu abondant, basophile et dépourvu de granulations. Un certain nombre sont en voie de division cellulaire. Ces éléments myéloblastes pour les uns, lymphoblastes pour les autres, rappellent d'assez près les cellules indifférenciées du sang. La différenciation morphologique de ces éléments est tout à fait impossible. La réaction des oxydases étant positive dans la plupart des cas, on tend à admettre qu'ils appartiennent plutôt à la lignée myéloïde et certains auteurs nient même l'origine lymphoïde du chlorome.

A côté de ces éléments indifférenciés on trouve quelques lymphocytes, de nombreux éléments neutrophiles de taille dépassant la normale, représentés par des promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes évoluant même vers le polynucléaire, quelques éosinophiles et globules rouges nucléés. On trouve aussi des noyaux libres. La tumeur est parcourue de petits vaisseaux

dont le calibre est rempli d'éléments néoplasiques. Ces cellules tumorales infiltrent les tissus musculaire et adipeux avoisinants. L'infiltration s'étend surtout au périoste qui en certains endroits est dissocié et traversé; elle se continue par de minuscules fentes à l'intérieur de l'os, dont la moelle est fortement hyperplasique. La prolifération des éléments néoplasiques peut aboutir à la perforation de l'os compact. Il s'agit donc de myélomes atypiques et infiltrants et si on veut considérer la cellule chloromateuse comme une cellule primordiale, le leucoblaste, il s'agirait d'un leucoblastome.

Dans les cas que nous rapportons, à côté des éléments déjà décrits, on en observe d'autres appartenant à la série rouge, représentés par des érythroblastes dans leurs différents stades d'évolution vers l'érythrocyte normal et atypique, rencontrés en grand nombre dans la masse tumorale.

Ce sont des érythroblastomes, tumeurs extrêmement rares, rencontrées dans les myélomes multiples (maladie de Kahler) mais jamais jusqu'à présent dans le chlorome.

Le leucoblastome, considéré comme une néoformation de la cellule la plus indifférenciée des cellules blanches médullaires, est venu remplacer la division du chlorome en myéloïde et lymphoïde. Il devient trop étroit pour comprendre ces tumeurs de la série rouge et il faudrait envisager le chlorome comme une tumeur embryonnaire se développant aux dépens de la cellule mésenchymateuse primordiale, la plus indiffé-

renciée, à potentiel bivalent, originelle des cellules de la lignée blanche et rouge.

La *moelle osseuse* subit des modifications importantes; le tissu médullaire est le siège d'une prolifération cellulaire extrêmement active. Les cellules tumorales sont en majorité, rassemblées parfois en amas. Cependant l'élément propre n'est pas entièrement disparu et on trouve de rares lymphocytes, de plus nombreux myélocytes neutrophiles, éosinophiles et des hématies nucléées.

Krumbein décrit encore la présence de cellules géantes à plusieurs noyaux contenant des granulations graisseuses. On observe de nombreuses figures de caryolyse. La *corticale* est perforée en certains endroits, d'où formation de tumeurs sous-périostées.

La structure des *ganglions* est profondément modifiée. On remarque la présence des mêmes éléments que dans le sang; toutefois la prolifération des cellules tumorales prend les caractères d'une véritable néoplasie diffuse et envahissante.

La structure de la *rate* est parfois conservée, hyperplasique, ou bien complètement modifiée avec disparition des follicules. L'infarctus a été observé par Pagniez, Coste et Ravina, un début de dégénérescence amyloïde par Martelli.

La *cellule hépatique* est en général le siège d'une dégénérescence graisseuse assez marquée. Tout l'organe peut être envahi, ou bien il y a formation d'amas de cellules tumorales. Ces noyaux néoplasiques repro-

duisent le type de la tumeur principale, et peuvent être considérés comme des métastases (Ravot). En rapport avec les infiltrations plus importantes, les travées hépatiques sont rompues (Müller). On peut trouver des éléments tumoraux dans les capillaires intra-hépatiques.

Dans l'*amygdale*, normale à la périphérie, vers le centre, les cellules chloromateuses se substituent aux lymphocytes (Krumbein).

La structure normale du *thymus* disparaît complètement, envahie par les cellules tumorales.

Le *rein* est souvent en dégénérescence graisseuse. On rencontre parfois des amas de cellules tumorales entre les tubes urinifères qui ne sont pas forcément envahis. Dans d'autres cas, au contraire, ils sont altérés. Martelli note de l'hydronéphrose, de la néphrite interstitielle et des métastases dans la capsule *surrénale*.

Les *ovaires* sont formés par la juxtaposition de cellules rondes à noyau clair, volumineux, dont le réseau chromatinien est lâche, avec plusieurs nucléoles et à protoplasma peu abondant fortement éosinophile. Une grande uniformité rapproche ces cellules; cependant nombre d'entre elles présentent des monstruosité nucléaires ou des figures de mitose. A la périphérie de l'organe on ne retrouve aucun élément permettant de reconnaître l'élément noble de l'ovaire (Weil, Isch-Wall et Bertrand).

Les *testicules* sont infiltrés par les cellules chloromateuses (Krumbein).

Des infiltrations dans l'*iléon* ont été observées par Müller. Les éléments propres du *pancréas* sont entourés d'une nappe de cellules rondes, en certains points ils ont complètement disparu devant l'infiltration néoplasique.

Le *cœur* présente de la dégénérescence graisseuse et de l'infiltration. Les parois vasculaires peuvent être traversées par des cellules chloromateuses. La thrombose des petites veines a été observée par Krumbein.

Le *poumon* peut être envahi par des noyaux métastatiques ou bien par la propagation directe de la néoplasie lorsqu'elle siège dans le médiastin. On voit les cellules rondes se substituer au tissu pulmonaire dont elles détruisent les alvéoles (Ravot). La plèvre peut être envahie par le même processus. Les parois des bronches sont rompues dans le cas de Müller et on trouve dans leur lumière des cellules néoplasiques.

La *thyroïde* peut aussi être le siège de l'infiltration. Les lésions du *système nerveux* sont généralement nulles. Toutefois Meyer et Berger observent de multiples embolies cellulaires dans les capillaires cérébraux. Le nerf facial est engainé par les cellules chloromateuses (Krumbein). La dure-mère est également infiltrée.

En résumé tous les organes peuvent être atteints par le processus tumoral. Les métastases reproduisent à distance le type de la lésion primitive.

Autant que les lésions des organes hématopoïétiques dans certains cas pourraient passer pour une hyper-

plasie leucémique, en présence d'éléments tumoraux dans d'autres organes, leur tendance à former des amas et à détruire la structure histologique normale, leur irruption dans les parois vasculaires et bronchiques, sont une preuve de plus en faveur de la malignité du chlorome.

Etude de la matière colorante. — La coloration verte si spéciale du chlorome a été le sujet de nombreuses recherches et différentes hypothèses ont été émises pour expliquer son origine.

Elle disparaît rapidement à l'air. Hugounenq et Paviot l'ont fait réapparaître par immersion dans l'ammoniaque. Les fragments de la tumeur mis au contact de la teinture de gaïac vieillie lui donnaient immédiatement une teinte bleu vif et prenaient eux-mêmes cette coloration. La réaction ne se faisait pas avec les fragments portés à l'ébullition. Les auteurs en ont conclu à la présence d'une diastase oxydante dans le chlorome mais non spécifique, puisque d'autres tumeurs malignes à évolution rapide faisaient également virer au bleu la teinture de gaïac.

On a considéré successivement la coloration verte du chlorome comme de la biliverdine (théorie émise par Balfour), comme produit des processus anormaux de décomposition, comme colorant issu du parenchyme (Virchow), comme lipochrome, comme preuve d'activité des micro-organismes.

Plus grand était le nombre des partisans d'une origine hématogène de la substance verdâtre (Waldstein).

On a comparé la couleur verte du chlorome avec une coloration semblable se retrouvant au bord placentaire chez le chien et qui provient d'une transfusion du sang extravasé. N'obtenant pas les réactions caractéristiques de la présence du fer, on a pensé qu'il pouvait s'agir de l'hémiverdine, substance qui résulte d'une oxydation de l'hématoporphyrine par de l'acide nitrique.

Kossel et Giese ont fait de nouvelles recherches sur la matière colorante. Ils épuisent la masse tumorale décolorée à l'air avec de l'alcool chaud et de l'éther et ils obtiennent une poudre blanche floconneuse qui devient verte en présence du sulfure d'ammonium. D'après ces auteurs la coloration verte du chlorome serait identique à la coloration verte de l'œuf dur qui a été reconnue comme du sulfate ferreux.

Brahn réussit à reproduire la même expérience, mais il obtient la même réaction avec des fragments de tissus sains. La réaction de Kossel et Giese n'a donc rien de spécifique. Par contre le pus, mis en présence du sulfure d'ammonium, ne donne pas la coloration verte caractéristique de la réaction. On peut donc en conclure qu'il diffère quant à sa coloration de celle du chlorome.

Meyer et Berger ont repris l'étude de la coloration verte. Ils ont pu la conserver dans de la glycérine pendant plus d'un an; elle persistait toujours et devenait seulement un peu plus foncée. Les auteurs n'ont pas pu reproduire les réactions indiquées par Hugounenq et Paviot. Ils sont arrivés à extraire la substance verte

en mettant en contact la tumeur conservée dans de la glycérine avec de la soude décinormale. Après plusieurs heures, le liquide devenait légèrement, mais nettement verdâtre en même temps que la tumeur se décolorait. L'étude très détaillée, exécutée par Vlès à partir de la soude décinormale contenant la substance verdâtre, montre bien que toutes ces théories énumérées ne sont pas suffisamment fondées.

Le spectre est nul. Pas d'hématine. Pas de lipochromes en quantité appréciable. Pas de pigment biliaire. Traces de fluorescence non renforcée par un sel de zinc. Pas d'urobiline. Décoloration par HCl concentré.

D'après cet auteur il s'agit probablement de dérivés de dislocation de l'hématine compris entre celle-ci et les dérivés incolores.

Tous les efforts pour extraire un principe colorant ou un pigment microscopique sont restés vains.

Lecène se demande si les petites granulations réfringentes trouvées dans les cellules tumorales, non colorables par l'acide osmique et ne donnant pas les réactions du fer, ne seraient pas la cause de l'aspect si spécial des coupes fraîches de la tumeur.

La nature de la coloration du chlorome reste donc obscure. « On pourrait remarquer » — dit Lecène — « que nous ne savons pas beaucoup mieux expliquer pourquoi le pus des suppurations banales à staphylocoque est lui aussi souvent d'un si beau vert. »

HISTORIQUE ET PATHOGENIE

Le chlorome est décrit pour la première fois en 1823 par Allan Burns qui le considère comme une tumeur maligne de la glande lacrymale, ensuite par Mackensie (1830), Balfour (1834) et Durand-Fardel (1836).

C'est King, en 1853, qui lui donne le nom de « chloroma ». Aran, en 1854, décrit une forme particulière du cancer de la dure-mère et des os du crâne, caractérisée par une coloration verte particulière, « le cancer vert ». Il voit dans la tumeur des cellules cancéreuses et la considère comme une tumeur maligne à point de départ crânien, pouvant se généraliser en d'autres points de l'économie.

En 1866, Virchow le considère comme un sarcome avec foyer primitif dans les os du crâne.

Les modifications sanguines sont observées pour la première fois par Huber en 1878. Il trouve dans le sang les mêmes éléments que dans les tumeurs et pense qu'ils passent des tumeurs dans le sang en réalisant des métastases.

Waldstein (1883) voit sa parenté avec le lymphome et l'appelle chlorolymphome. Les modifications leucé-

miques constatées, l'auteur ne les attribue pas encore au chlorome, en pensant à une association des deux maladies.

Recklinghausen (1885) souligne pour la première fois ses rapports intimes avec la leucémie. Il considère les cellules du chlorome comme des lymphocytes et sa structure comme lymphoïde.

Dock (1893) voit aussi sa parenté avec les processus leucémiques et le classe dans les lymphomes.

Pinkus le décrit dans ses rapports étroits avec la leucémie aiguë.

Le chlorome myéloïde est décrit pour la première fois en 1903 par Türk qui ne voit en lui qu'une forme spéciale de leucémie. Depuis ce moment on le divise en lymphoïde et myéloïde.

Klein et Steinhaus le rattachent aux leucémies. Le chlorome lymphocytaire correspondrait à la leucémie lymphoïde, le myélocytaire à la leucémie myéloïde mixte.

Il est, à côté de la leucosarcomatose, une de ces formes morbides constituant le passage entre les affections des organes hématopoïétiques et des tumeurs malignes d'origine conjonctive. Le grand intérêt doctrinal qu'elles suscitent a soulevé des discussions nombreuses et divergentes.

Pappenheim, Grawitz et Lehdorff croient que c'est une leucémie caractérisée par des tumeurs malignes et la coloration verte.

Nägeli appelle le chlorome une chloroleucémie et voit dans celle-ci comme dans les leucémies banales

une maladie d'un système comprenant tantôt le tissu lymphoïde, tantôt myéloïde et distingue donc une chloroleucémie lymphoïde et myéloïde. Il remarque que les localisations dans le foie, la rate, les ganglions sont les plus fréquentes et que ce sont là les organes hématopoïétiques embryonnaires. Selon cet auteur, les autres localisations sont rares.

Ehrlich, Pinkus, Fleischmann, Jacobaeus, Di Cristina, Cantieri, Feer, partagent cette opinion.

Nasso croit l'observer chez l'enfant plus souvent que la leucémie, contrairement à ce qui se passe chez l'adulte. Il en déduit que le chlorome chez l'enfant, semblable dans son évolution à la leucémie aiguë, représente la leucémie de l'adulte modifiée dans son évolution par l'organisme infantile. En effet l'analogie du tableau clinique de la leucémie aiguë et du chlorome est frappante. Ici encore le sexe masculin est le plus souvent atteint. On observe la même évolution fébrile, la fréquence des hémorragies, des douleurs du sternum, des épiphyses avec une hyperplasie médullaire considérable pouvant dans quelques cas aboutir à des tuméfactions visibles à l'œil nu (Glinski); la même tuméfaction des ganglions, du foie et de la rate. Enfin les phénomènes graves : anémie, anorexie, vomissements, albuminurie, aboutissant à la mort à brève échéance, par cachexie ou hémorragie, soulignent encore la parenté étroite de ces deux affections. L'examen du sang montrant une leucémie à cellules embryonnaires vient la confirmer. D'autre part de nombreux auteurs comme Sternberg, Banti, Aska-

nazy le considèrent comme une tumeur maligne avec des métastases.

Sternberg rejette son assimilation à la leucémie et le range dans les myélomes (chloromyélosarcomes). Il considère la leucémie du chlorome comme secondaire quant à sa date d'apparition et la range dans les sarcomatoses, se rapprochant ainsi des idées de Banti qui fut le premier à soutenir la nature néoplasique de toutes les leucémies. Cet auteur range le chlorome dans le groupe des lympho et myélosarcomes. Il invoque les lésions des parois vasculaires, l'invasion des ganglions lymphatiques et l'écrasement des follicules. Les tumeurs de la rate, du foie, du muscle cardiaque et d'autres organes qui normalement ne sont pas hématopoïétiques sont pour lui des métastases.

Askanazy est du même avis et considère l'état leucémique du chlorome comme une conséquence de l'introduction dans la circulation d'une notable quantité d'éléments produits par la tumeur.

Pour Martelli, c'est un sarcome du sang. Volpe est partisan de cette théorie. Toglia classe son cas dans les myélosarcomes leucémiques à type chloromateux, en confirmant le point de vue de Martelli.

Meyer et Berger, en se basant sur l'absence totale de réaction des organes hématopoïétiques, croient qu'il ne s'agit point d'une leucémie mais d'une affection de nature néoplasique (chlorosarcome myélocytique). Ils rejettent la classification du chlorome en lymphoïde et myéloïde, pensant qu'ils sont tous de souche uniquement myélogène.

Müller, trouvant une certaine individualité de tumeurs qui ont présenté la réaction des oxydases positive en certains endroits, négative en d'autres, y verrait une preuve en faveur d'un processus tumoral. Krumbein partage l'avis d'Askanazy et en fait un blastome malin dont le point de départ est la moelle osseuse. Son caractère sarcomateux est prouvé par la croissance destructive et infiltrante, par l'existence de métastases et de thromboses veineuses.

Pour Lecène, c'est une tumeur maligne d'origine médullaire (myélocytome).

M. le Professeur Clerc en fait une myélosarcomatose dont la forme hyperleucocyotique rentrerait dans le cadre de la sarcoleucémie.

Selon Blatt, cette sarcoleucémie est un fait secondaire du développement des tumeurs et son existence antérieure à leur apparition n'a jamais été prouvée. Si le chlorome était un symptôme de la leucémie, celle-ci devrait exister auparavant.

MM. Weil, Isch-Wall et Bertrand, devant l'intégrité des organes hématopoïétiques et l'absence de prolifération à leur niveau, pensent que la leucémie constatée dans le sang est le résultat d'un processus tumoral plutôt que de la prolifération des centres hématopoïétiques.

Il est difficile de se faire une opinion ferme en présence de toute cette discussion pathogénique qui n'est, en réalité, qu'une tentative de classification du chlorome tantôt dans le cadre des leucémies, tantôt dans celui des sarcomes de la moelle osseuse. En le

rangeant dans l'un ou dans l'autre de ces groupes, le problème pathogénique se réduit à celui non moins obscur des leucémies et des tumeurs. Ce qui a surtout conduit certains auteurs à le rattacher aux leucémies, c'est l'évolution clinique, l'hyperplasie des organes hématopoïétiques et la formule sanguine qui le fait ressembler à la leucémie lymphoïde ou myéloïde. Aujourd'hui, ce fait est très contesté et on tend plutôt à admettre que, comme la leucémie aiguë, il est toujours myéloïde (Brannan). Si donc cet argument si important est mis en doute, il ne reste que l'évolution clinique qui ressemble à celle de la leucémie. Mais un fait est incontestable, c'est que le chlorome s'accompagne de leucémie; est-il étonnant que ses symptômes lui soient superposables?

Le rangerons-nous dans les anémies pernicieuses rien que par le fait même qu'il s'accompagne de symptômes d'anémie? Quant à l'hyperplasie du système hématopoïétique, nous avons bien vu qu'elle n'est pas constante, non étendue à tous les organes, et beaucoup d'auteurs insistent même sur l'intégrité de ces derniers.

Au contraire, l'évolution envahissante et destructive des tumeurs, la formation des métastases dans d'autres organes que les organes hématopoïétiques, leur point de départ dans la moelle osseuse, prouvent qu'il s'agit d'un sarcome de la moelle, leucoblastique ou érythroblastique.

Parmi les tumeurs de la moelle osseuse, celles for-

mées par les cellules de la lignée rouge sont d'une extrême rareté. On trouve le cas de Ribbert (1904) et celui de Berger (1923) décrits comme érythroblastomes purs, et les deux cas de Froboese (1916) et de Schridde (1921) considérés, par ces derniers auteurs, respectivement comme érythroblastome mixtocellulaire et érythromyéloblastome. Tous ont été constatés au cours de myélomes multiples. Le fait de les avoir rencontrés dans le chlorome permet d'ajouter un argument à bien d'autres, pour le considérer comme un myélosarcome.

Même si l'on a résolu le problème nosologique, il reste toujours le problème pathogénique de toutes les néoplasies : pourquoi une cellule, ici la cellule sanguine primordiale, se met-elle à proliférer d'une façon anormale pour former des tumeurs malignes, infiltrantes ? Pourquoi, dans certains cas, s'accompagnent-elles de leucémie (chlorome) et, dans d'autres, non (myélomes multiples) ?

Sans pouvoir expliquer le mécanisme précis de production de la leucémie, il est incontestable qu'il est intimement lié à la néoplasie. Ce rapport est encore prouvé par le fait non moins intéressant de la transformation de la leucémie myéloïde en chlorome.

Le début brusque, l'évolution fébrile et rapide de la maladie, font penser à une origine infectieuse. Elle a été déjà prouvée par les recherches sur le sarcome de la poule, inoculable en l'absence de toute cellule tumorale vivante (Payton-Rous). Cette hypothèse d'un

virus filtrant pourrait être également envisagée pour le chlorome. Malgré sa rareté, il serait intéressant de faire des recherches dans ce sens, car elles permettraient peut-être de jeter un peu de lumière sur le chapitre obscur des leucémies.

DIAGNOSTIC. PRONOSTIC. TRAITEMENT.

Diagnostic. — Il est évident dans les cas rares où déjà, pendant la vie du malade, on a l'occasion d'apercevoir la coloration verte caractéristique. C'est ainsi que Balfour la voit dans une tumeur ramollie, Bramwell dans les infiltrations de la bouche, Gerbasi au siège de l'intradermoréaction. Enfin, on peut encore l'observer dans les nodules cutanés et au niveau des tumeurs où la peau présente quelquefois des reflets verdâtres.

Il est facile dans la forme cranio-ophtalmique réalisant des déformations caractéristiques décrites plus haut.

Il est, au contraire, extrêmement délicat quand le développement des tumeurs intracrâniennes frappe les organes des sens et aboutit à la surdité et à des troubles de la vision, ou quand il touche le squelette; il l'est surtout en l'absence de tumeurs constatables. Dans tous les cas, l'examen du sang seul, révélant une anémie pernicieuse et une leucémie aiguë confirme le diagnostic et nous préserve des erreurs possibles. Ces altérations du sang, associées aux tumeurs osseuses, permettent à coup sûr de poser le diagnostic. Il faudrait tout de même envisager la possibilité de

formes moins complètes, où le tableau symptomatique ne comprendrait que deux de ces trois éléments. C'est ainsi que, dans le cas de Lecène, la tumeur s'accompagne simplement de l'anémie notable et, dans le cas de MM. Weil et Isch-Wall, il n'y a pas, à proprement parler, une leucémie mais une atypie considérable des éléments leucocytaires.

La biopsie, l'examen histologique et la ponction de la tumeur qui donna à Toglia un liquide verdâtre, la radioscopie sont des moyens accessoires de diagnostic. Dans les cas extrêmement difficiles de localisation des tumeurs au sein (Huber), à l'extrémité supérieure de l'humérus (Lecène), l'intervention chirurgicale a révélé la coloration verte.

Souvent ce n'est qu'un diagnostic d'autopsie. Toutefois, si les signes cliniques et hématologiques étaient au complet, même en l'absence de coloration verte des tumeurs il ne devrait pas être écarté : cette coloration pourrait ne pas exister à leur niveau et être localisée dans quelques ganglions profonds ou dans la moelle. Ainsi Gerbasi n'a observé aucune coloration des tumeurs et cependant il l'a vue au siège de l'intradermoréaction. D'ailleurs, l'existence de chlorome non coloré est incontestable et on en cite plusieurs cas.

Quand le chlorome évolue sans tuméfactions apparentes, le diagnostic se pose avec la leucémie aiguë, l'anémie grave, la septicémie, la diphtérie septique à cause des altérations de la bouche et des amygdales, la maladie de Werlhof.

Les douleurs osseuses du début peuvent faire penser à l'ostéomyélite, au rhumatisme; les tumeurs des membres à la périostite syphilitique, l'ostéoarthrite tuberculeuse, l'ostéosarcome, etc. Les causes d'erreur dues à leurs localisations diverses sont innombrables; parmi les faux diagnostics citons ceux de mastoïdite, de méningite, de myélite par compression, de thrombose phlébitique des sinus caverneux, de tumeur médiastinale maligne etc., etc.

Mais le diagnostic se pose surtout avec les myélomes multiples, la leuco et lymphosarcomatose.

Les *myélomes multiples* (maladie de Kahler) sont des tumeurs d'une malignité particulière, qui se développent dans la moelle des os qu'ils corrodent et font disparaître. Leur évolution est rapide et douloureuse. Les signes généraux sont graves, l'anémie intense; on observe des hémorragies. L'adénopathie et l'hypertrophie de la rate sont rares. L'albumosurie (réaction de Bence-Jones) serait caractéristique. Ce qui nous permettra de faire le diagnostic, c'est l'évolution clinique spéciale de cette maladie : l'effondrement des corps vertébraux avec une tendance à la cyphose, les fractures spontanées et aussi l'âge de prédilection qui est de 40 à 60 ans, mais surtout l'absence de leucémie.

La *leucosarcomatose* est une association de tumeur médiastinale maligne et de leucémie aiguë. Son aspect histologique est rigoureusement identique, mise à part la coloration verte.

Les *lymphosarcomes* abdominaux en réalisant des métastases cranio-faciales ont pu, à deux reprises,

induire en erreur à cause du masque chloromateux qu'elles ont déterminé (Volpe et Bloise). Le diagnostic a été d'autant plus difficile qu'aux facies caractéristique s'ajoutaient l'anémie avec teint jaune cire des téguments, l'hépatomégalie, l'hyperplasie de la rate et des ganglions. L'absence de toute altération qualitative du sang a permis d'éliminer le chlorome. La ponction de la tumeur et l'examen cytologique ont affirmé le lymphosarcome.

Le pronostic est des plus sombres. L'affection a une marche rapide et une terminaison fatale à bref délai.

Traitement. — Tous les efforts pour enrayer le processus morbide sont restés sans effet. La radiothérapie, qui a donné des résultats encourageants dans d'autres tumeurs médullaires et dans les leucémies, n'a ici aucune action. Dans certains cas, on a vu la régression momentanée de l'exophtalmie, dans d'autres une baisse passagère des leucocytes, mais jamais une amélioration définitive.

Le seul cas de guérison a été obtenu par Lecène, grâce à une résection étendue de la tumeur localisée à l'extrémité supérieure de l'humérus. Cette guérison s'est maintenue pendant onze mois; mais, le malade n'étant pas suivi, on ne peut pas affirmer si elle a été durable. Le traitement chirurgical est d'ailleurs inapplicable dans la majorité des cas où les tumeurs siègent au niveau du crâne et surtout à cause de leur généralisation et de leur multiplicité. Il ne reste donc qu'un traitement purement symptomatique pour alléger la souffrance de ces malades.

OBSERVATIONS

Les cas que nous rapportons ont été observés dans le service de notre Maître, Monsieur le Docteur Lesné, à l'hôpital Trousseau.

I. — *Observation présentée à la Société de Pédiatrie par MM. Lesné, Héraux et Stieffel*, le 15 novembre 1927. Un cas de leucoblastome chez le nourrisson.

H... Alice, 11 mois, née à terme. Poids de naissance, 3 kg. 070. Parents bien portants. Premier enfant. La mère n'a jamais fait de fausse couche. Entre à Trousseau le 3 mai 1927. Pendant les dix premiers mois, la croissance de l'enfant a été normale. Cependant, la mère signale que la tête était grosse dès la naissance. Trois semaines avant l'entrée dans le service est apparue la première tuméfaction cranienne, dans la région temporale gauche. Puis la mère a remarqué que les yeux devenaient saillants et que, de jour en jour, apparaissaient de nouvelles tumeurs craniennes. A l'examen, on est frappé par le volume énorme de la tête, dont l'augmentation est très irrégulière et asymétrique. Elle est due, en effet, à la dissémination de tumeurs sous-cutanées,

dont la taille varie de celle d'une noix à celle d'un œuf. Ces tumeurs sont réparties sur toute la surface du crâne, mais prédominent dans les régions frontale et temporo-pariétales. Les saillies latérales donnent à la tête un aspect aplati, qui, jointes à une exophtalmie marquée, réalisent le type classique de la tête de grenouille. La face est pâle, les muqueuses sont décolorées.

A la palpation, les tumeurs sont de consistance irrégulière. Les unes sont dures, les autres tendues ou fluctuantes. La peau est d'apparence normale à leur niveau, non adhérente. Les tuméfactions font absolument corps avec le plan osseux sous-jacent, sur lequel elles ne sont pas mobilisables. — Les fontanelles sont largement ouvertes. Les sutures sont écartées. Le nez est également déformé, aplati, il existe un écoulement séro-sanguinolent. En dehors de ces déformations céphaliques qui attirent immédiatement l'attention, l'examen somatique montre une légère tuméfaction du foie qui déborde d'un travers de doigt le rebord costal, et de la rate, palpable dans l'hypocondre gauche dans les inspirations profondes.

Le squelette du tronc et des membres ne présente rien de particulier. Il n'y a pas d'adénopathie. La température, à 39° le jour de l'entrée s'élevait à 41°5 le lendemain, et l'enfant succombait 48 heures après son entrée à l'hôpital.

Ajoutons que la cuti-réaction avait été négative, que le Wassermann était négatif dans le sang et dans le liquide céphalorachidien (ce liquide contenait 10 éléments par millimètre cube et 0 gr. 50 d'albumine).

L'examen du fond d'œil n'a pu être pratiqué à cause du myosis. Le rhino-pharynx était absolument normal. C'est l'examen du sang qui devait donner la clé du diagnostic en montrant qu'il s'agissait d'une leucémie aiguë, dont l'association à des tumeurs craniennes multiples réalise le tableau clinique du chlorome.

Numération globulaire :

Globules rouges.	2.350.000
Globules blancs.	46.000
Hémoglobine : 40 p. 100.	
Valeur globulaire : 0,85 p. 100.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.	0	
Grands mononucléaires.	12,7	p. 100
Moyens —	8,7	—
Lymphocytes.	15	—
Lymphoblastes.	12,5	—
Leucoblastes.	47,7	—
Grandes cellules basophiles indifférenciées.	3,4	—
Une hématie nucléée pour 300 leucocytes.		

Autopsie. — La dissection du cuir chevelu se fait facilement, les tumeurs ne présentant, en aucun point, d'adhérence à la peau. Elles sont sous-périostées et font corps avec la table externe des os. Il existe environ 10 à 15 tumeurs sur le frontal, les temporaux, les pariétaux

et l'occipital. Le périoste incisé, on trouve des masses blanchâtres, de consistance gélatineuse, et sans aucune structure. Les os sous-jacents sont amincis, souvent perforés en leur centre. Les ailes du sphénoïde sont molles et dépressibles. Elles se laissent facilement effondrer. Les orbites sont remplies de masses blanchâtres mollasses, gélatineuses, qui occupent toute la région rétro-oculaire et expliquent la protrusion des globes, constatée cliniquement. Les organes ne présentent rien de très spécial à l'examen macroscopique. Le foie est normal. La rate un peu augmentée de volume est légèrement congestionnée. Il n'existe nulle part d'adénopathie importante.

Poumons, reins, cerveau normaux. On ne trouve pas de tumeurs analogues à celles du crâne au niveau des côtes et du sternum.

Examen histologique. — Des fragments ont été prélevés au niveau de la tumeur intraorbitaire et d'une tumeur frontale, du foie et de la rate. Après coloration à l'hématéine-éosine, à l'éosine bleu, au Giemsa, on constate les lésions suivantes :

1° *Tumeurs craniennes.* — Dans l'ensemble, la coupe ne présente aucune ordination caractéristique. Elle est formée par un semis de cellules arrondies en général, mais de dimensions différentes. Tassées les unes contre les autres, il n'existe entre elles aucune trame conjonctive, sauf au niveau des vaisseaux qui sont d'ailleurs peu nombreux. Vus à un fort grossissement ces éléments cellulaires sont de deux types :

a) Les uns, très rares, sont des éléments petits, arrondis, à noyau compact, fortement coloré, ont l'aspect de lymphocytes adultes;

b) La majorité des cellules est représentée par des éléments très volumineux. Leur noyau est irrégulier, à limite nettement dessinée en arêtes, ou prenant une forme en croissant. Ces noyaux sont en général clairs, les grains de linine y sont très visibles. Certains possèdent un gros nucléole rouge à l'hématéine-éosine. Le protoplasma est abondant et très légèrement basophile. Notons enfin que les mitoses y sont peu nombreuses, et que de nombreux globules rouges, en flaqes ou en trainées, sont intercalés entre les cellules. La morphologie si spéciale de ces éléments cellulaires, qui ne possèdent aucun des caractères de la série lymphoblastique ou myéloblastique, doit les faire classer dans le groupe des cellules jeunes, indifférenciées de la série sanguine. Il paraît s'agir de leucoblastes, sans qu'il soit possible de pousser plus loin la différenciation.

2° *Ganglion*. — La structure est celle d'un ganglion en réaction inflammatoire banale, subaiguë. Nous n'y avons pas observé de réaction myéloblastique ou lymphoblastique anormale.

3° *La rate*. — Elle est caractérisée par une hyperplasie et une hypertrophie des corpuscules de Malpighi, dont certains sont à distance des pédicules vasculaires. Quelques-uns ont des centres germinatifs augmentés de volume. C'est en somme une rate en hyperplasie fonctionnelle sans réaction leucémique.

4° *Le foie* ne présente rien de spécial, si ce n'est la persistance de quelques éléments provenant des centres hématopoïétiques.

II. — *Observation inédite.*

(Nous la devons à la bienveillance de M. Loisel, ancien interne du service.)

B... Jeannine, 6 mois, née à terme. Poids de naissance, 4 kg. 500. A eu du B. C. G. Elevée au lait de vache. Parents bien portants. La mère n'a jamais fait de fausse couche. Un autre enfant décédé à 3 mois de gastéro-entérite. Entre à Trousseau le 3 septembre 1931. Dès le deuxième jour de la naissance, chez ce nourrisson normal en apparence, le médecin avait constaté de l'adénopathie généralisée qui, aux aisselles et aux aines, aurait atteint le volume d'un œuf de pigeon. Le crâne était absolument normal. On avait institué un traitement antisyphilitique, qui était bien supporté; ces adénopathies auraient même partiellement disparu. Le développement de l'enfant se faisait normalement, jusqu'au moment où, il y a 5 semaines, sont apparues des nodosités dans le cuir chevelu, qui se sont développées peu à peu. Les parents ont surtout remarqué l'apparition d'une tumeur au niveau de la région ptérygo-maxillaire gauche, tuméfaction qui s'est accrue très rapidement, et peu à peu est alors survenue une exophtalmie bilatérale. L'enfant conservait un bon état général.

A l'examen on est en présence d'un bel enfant, pesant

8 kg., bien constitué. On est frappé, au premier abord, par des déformations craniennes très importantes. L'enfant présente, dans la région ptérygo-maxillaire gauche, une énorme tumeur, du volume d'un poing de jeune enfant, allant du pôle supérieur de l'oreille gauche, qu'elle laisse intacte, à l'angle externe de l'œil. Cette tumeur est de consistance très dure, cependant un peu moins dure que l'os crânien voisin. Elle semble faire corps avec l'os, ne se mobilise pas sur lui et paraît indolore. La peau est normale à ce niveau. Pas de circulation collatérale. La ponction exploratrice de cette tuméfaction ne ramène rien. De plus, au niveau du cuir chevelu il existe une dizaine de nodosités, irrégulièrement réparties, de volume variant de celui d'un petit pois, à celui d'une noix, dures, semblant également adhérer à l'os. Enfin, il en est une, qui paraît se mobiliser nettement sur l'os sous-jacent. La chevelure est normale. Le front est large, peu bombé. Le nez paraît raccourci, un peu écrasé, surtout au niveau de sa racine; et cela d'autant plus qu'il existe une saillie très nette en pointe des deux maxillaires supérieurs et, d'autre part, une exophtalmie bilatérale. Dans son ensemble, la tête paraît élargie transversalement. — L'exophtalmie est très nette, aussi marquée d'un côté que de l'autre, semblant s'exagérer aux efforts. Le clignement des paupières est rare. Ce nourrisson, autant qu'on en puisse juger, ne paraît pas y voir. Les pupilles sont en mydriase, mais réagissent très bien à la lumière. Les conjonctives sont un peu pâles. Les lèvres sont normalement colorées. La bouche est normale, les amygdales moyennement développées, la

muqueuse un peu décolorée. L'enfant présente une respiration nasale très intense, bruyante, comme s'il y avait un obstacle dans les voies nasales. — La fontanelle antérieure est très étroite. — Les membres paraissent normaux, pas de grosses épiphyses, pas de chapelet costal. Le corps paraît normalement développé, mais on constate trois ordres de faits intéressants :

1. L'existence d'une adénopathie généralisée : ganglions cervicaux au nombre d'une dizaine de chaque côté, gros comme un pois, durs, roulant sous le doigt, sans périadénite. Rien dans les creux sus-claviculaires. Dans l'aisselle gauche : deux petits ganglions de même caractère. Dans l'aisselle droite : 5 à 6 ganglions avec, en plus, une légère tuméfaction de l'aisselle, de consistance légèrement angiomateuse. Aux aines, de chaque côté : 5 à 6 ganglions durs, sans périadénite, ne paraissant pas douloureux.

2. L'existence de petites taches pigmentaires brunâtres, peu étendues, sur la peau de l'abdomen exclusivement. En palpant à leur niveau, on a l'impression d'un léger épaissement de la peau.

3. Au niveau du 5^e espace intercostal gauche, sur la ligne axillaire postérieure, on trouve une petite tumeur du volume d'une grosse lentille, de couleur verdâtre, semblant enchassée dans le derme. — Il en existe deux autres semblables, une dans la peau de la paroi abdominale, une autre au niveau du pli inguinal droit.

L'enfant remue bien ses membres. Les réflexes tendineux sont normaux. Les réflexes oculaires également. Le cœur, les poumons sont normaux. Le pouls à 110.

La température à 37°. Le tube digestif paraît bien fonctionner, l'enfant boit très bien son lait et ses bouillies, et a des selles normales. Le foie semble à peine déborder, cependant on croit le percevoir nettement au creux épigastrique. La rate, par contre, est nettement perceptible, paraissant dure, homogène, débordant de deux travers de doigt. La cuti-réaction à la tuberculine est négative, le Bordet-Wassermann également.

Les radiographies du crâne, faites de face et de profil, ne décèlent rien d'anormal; particulièrement la tumeur n'est pas opaque aux rayons. Cependant l'enfant paraît présenter un massif facial très développé, de même que la cloison nasale.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges.	2.625.000
Globules blancs.	19.600
Hémoglobine : 80 0/0.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	5	p. 100
Promyélocytes —	11	—
Myélocytes —	15,5	—
Métamyélocytes —	0,5	—
Moyens mononucléaires.	1	—
Lymphocytes.	66,5	—
Cellules indifférenciées.	0,5	—
Nombreuses cellules en caryolyse.		

Les éléments en majorité sont atypiques, plus grands que les lymphocytes normaux, avec peu de protoplasma. Leur interprétation est très difficile. Peut-être s'agirait-il des leucoblastes.

On note de l'anisocytose, de la poïkilocytose, de nombreux globules rouges à noyaux.

La fièvre monte à 40°, l'enfant est très dyspnéique. Le pouls est rapide, mou. Il apparaît un petit foyer congestif à la base droite. La petite malade meurt rapidement, 36 heures après son arrivée dans le service, sans que l'on ait pu faire d'autres examens.

Autopsie. — En ouvrant l'abdomen, on constate sur toute l'étendue de l'intestin grêle de très nombreuses petites masses blanchâtres, aplaties, grosses comme une lentille. De plus, il existe une infiltration de tout le mésentère, avec de grosses masses ganglionnaires. En ouvrant l'intestin grêle, on voit que ces petites nodosités font corps avec la paroi de l'intestin; celle de l'appendice en est bourrée également. Par contre, le gros intestin paraît absolument indemne. — Les organes génitaux paraissent normaux. Sous le péritoine pariétal postérieur, au niveau des régions lombaires surtout, on voit une série de petites taches blanchâtres, grosses comme des têtes d'épingles et qui paraissent de même nature que les amas lymphoïdes juxta-intestinaux. — On trouve 2 à 3 ganglions sous et rétro-pyloriques, gros comme des noisettes.

Le foie est d'apparence extérieure normale, un peu gros, pèse 350 gr. La rate est un peu grosse, pas de péri-splénite, poids : 60 gr. Les reins, pesant 55 gr. chacun, sont normaux en apparence, se décortiquant bien. Les

capsules surrénales paraissent macroscopiquement normales. Le pancréas est normal, poids : 22 gr. On est frappé par le développement considérable du thymus, qui pèse 45 gr. Les poumons présentent des foyers d'hépatisation des lobes inférieurs. Pas de ganglions trachéo-bronchiques. Le cœur est normal.

On sectionne ensuite le cuir chevelu et on constate que toutes les nodosités craniennes en sont indépendantes, à l'exception d'une seule, qui y adhère, et non à l'os. C'est principalement au niveau des deux pariétaux que l'on rencontre ces bosselures, peu élevées, d'aspect jaune verdâtre, fixées sur l'os. En décollant la peau de la région temporo-maxillaire gauche, on tombe sur la grosse tumeur signalée à l'examen clinique. Elle est recouverte, non pas par la table externe de l'os, mais par l'aponévrose épicroanienne, qui l'y fixe solidement. Sa surface est parsemée de traînées hémorragiques dues vraisemblablement à la ponction faite 48 heures auparavant. La tumeur paraît adhérer solidement à la table externe de l'os. — A la loupe, on trouve une masse homogène, de couleur jaune sale avec des reflets verdâtres, non friable, un peu succulente à la coupe. On ouvre la calotte crânienne en passant par les sutures qui tiennent assez solidement. Le cerveau est en voie de décomposition; on ne constate rien d'anormal à son niveau. En examinant la base du crâne on constate que, du côté gauche, au niveau de la partie antérieure de l'étage moyen, la dure-mère est soulevée par une masse blanchâtre, mollasse. Elle remplit en avant la fente sphénoïdale, paraît comprimer les organes qui y passent et se prolonge dans la partie rétro-

oculaire de l'orbite expliquant l'exophtalmie. De l'autre côté, on ne trouve rien de semblable, ni au niveau de la fente sphénoïdale, ni au niveau de l'orbite.

L'examen histologique a été pratiqué par Monsieur le Professeur agrégé Oberling.

(La coloration des fragments a été faite au bleu de toluidine-éosine orange.)

1° *Tumeur crânienne*. — Le prélèvement est constitué par une masse tumorale d'aspect compact, infiltrant le tissu environnant, notamment les fibres musculaires qui sont progressivement dissociées et finissent par disparaître dans la masse néoplasique. — Celle-ci montre une constitution assez uniforme. Elle est formée par des cellules isolées, tassées les unes contre les autres et maintenues par un stroma conjonctif très délicat, qui présente par places l'aspect d'un tissu réticulaire. Les cellules se présentent sous forme d'éléments assez volumineux, de forme arrondie, ovoïde, ou parfois polygonale par pression réciproque. Les noyaux montrent une configuration variable : arrondis, souvent allongés ou réniformes, assez riches en chromatine. Le corps cytoplasmique est bien visible et en général d'une tonalité assez sombre; on ne distingue aucune granulation. Les mitoses au niveau des éléments sont fréquentes. Ce qu'il y a ici de particulier, c'est l'abondance des éléments cellulaires plus petits, parsemés de débris nucléaires pycnotiques, de forme extrêmement variable. — L'interprétation des éléments cellulaires est très délicate. Au premier abord, on pourrait penser à une tumeur chloromateuse du type lymphoïde,

mais le caractère nucléaire des éléments diffère assez nettement de celui des éléments lymphoïdes caractéristiques. Il faudra envisager la possibilité d'éléments plus jeunes et indifférenciés. De même les petits éléments à noyaux pycnotiques sont d'une interprétation très délicate. On pourrait se demander si on ne devrait pas les assimiler à des érythroblastos montrant des phénomènes de dégénérescence nucléaire, ce qui correspondrait à ce qui se passe normalement au cours de la maturation des érythrocytes. Dans ce cas, la tumeur serait un chlorome érythroblastique, mais les conditions de fixation ne permettent pas de donner une opinion ferme à ce sujet.

2° *Foie*. — Il y a de la congestion et une légère infiltration des espaces-ports.

3° *Rate*. — Les corpuscules de Malpighi sont assez bien développés. La disposition générale de la pulpe rouge n'est pas modifiée, on constate cependant une abondance des éléments lymphoïdes.

4° *Rein*. — Il existe un nodule tumoral de grosseur d'un pois, situé à la base d'une pyramide de Malpighi et qui se montre constitué par les mêmes éléments cellulaires d'aspect lymphoïde.

III. — *Observation personnelle.*

(Nous la devons à l'obligeance de M. Guillain, interne du service.)

C... Bernard, 8 mois, né à terme, poids de naissance

3 kg. 500. Accouchement au forceps sous anesthésie générale. L'enfant a subi des traumatismes assez marqués, notamment des blessures du front et des tempes avec ecchymoses. Mère bien portante, a fait une fausse couche. Père bien portant. L'enfant a été élevé au sein et s'est développé normalement. Entre à Trousseau le 13 octobre 1932. — Il y a 3 semaines l'enfant a été opéré pour un phimosis congénital. Bonne cicatrisation. Une semaine après l'intervention la maladie a débuté brusquement par de la pâleur et de la constipation, en même temps que le poids restait stationnaire. Alors sont apparues des tuméfactions temporales, et de l'exophtalmie qui s'est accrue de jour en jour. L'enfant présentait des vomissements et des crises d'agitation nocturne, suivies de grande asthénie et de sommeil.

A l'examen, on est frappé par la pâleur très prononcée et un aspect particulier de l'enfant dû à des tumeurs craniennes et de l'exophtalmie. Ces tumeurs sont symétriquement placées dans les régions temporales, surtout marquées à droite. Dures à la palpation, elles paraissent faire partie de l'os sous-jacent et ne sont pas adhérentes à la peau. Dans la région frontale ces tuméfactions offrent les mêmes caractères et font saillir les bosses frontales. Le nez est très ensellé, sa base paraît s'effondrer, ce qui est dû en partie à la saillie du front. La fontanelle est très tendue et battante. Les veines craniennes sont saillantes. L'exophtalmie est bilatérale et symétrique, les paupières supérieures présentent des ecchymoses. Le regard est fixe, sans mouvements. L'ensemble de ces déformations reproduit exactement la

« tête de crapaud », caractéristique (Voir fig. p. 64). La ponction exploratrice d'une tumeur temporale ramène du sang. Le squelette du tronc et des membres paraît normal.

Le foie est normal. La rate est palpable. Le cœur, les poumons sont normaux. Les réflexes tendineux sont normaux. La température à 37°. Le Bordet-Wassermann fait à la mère et à l'enfant est négatif. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Le signe du lacet est négatif. Le temps de saignement est de 4 min. 1/2. L'examen du fond d'œil montre les papilles de coloration normale, les bords flous et un léger coude des vaisseaux. Il y a un début de stase. L'examen oto-rhino-laryngologique ne révèle rien d'anormal. L'ensemencement du rhino-pharynx donne des staphylocoques. La radiographie faite de profil montre qu'il existe surtout une disjonction de toutes les sutures. La voûte crânienne est d'aspect normal. La base, au niveau du massif sphénoïdal, est floue, mal dessinée et comme soufflée dans le sens vertical. — Au niveau des orbites on ne peut affirmer l'existence d'aucune formation anormale. Peut-être le contour postérieur est-il un peu moins bien tracé que normalement.

La ponction lombaire montre un liquide clair; la tension initiale au manomètre de Claude est de 40 cm. et monte à 50 cm. quand l'enfant crie. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre : 1 leucocyte, quelques globules rouges à la cellule de Nageotte. Albumine : 0 gr. 22. Sur lame : 1 mononucléaire et 1 lymphocyte par 2-3 champs.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	12.000
Hémoglobine : 60 p. 100	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	45 p. 100
Grands mononucléaires.	2 —
Lymphocytes ..	31 —
Myélocytes.	5 —
Métamyélocytes ..	8 —
Cellules indifférenciées	9 —

7 hématies nucléées par 100 leucocytes.

On note de la poïkilocytose, de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

Les signes généraux s'aggravent : il apparaît une éruption purpurique de l'avant-bras, l'enfant mange mal, vomit tout ce qu'il prend. L'exophtalmie augmente, surtout à gauche. Une otite se déclare à droite avec un écoulement très abondant. La température, qui est montée à 40°, tend à baisser et l'enfant crie moins. Cependant on observe une augmentation progressive et rapide de l'exophtalmie, surtout à gauche et de la bosse temporale du même côté. De l'œil gauche, complètement exorbité, s'écoule du pus. Les réflexes lumineux sont abolis. Il n'y a pas de paralysie motrice. L'examen de la bouche révèle de la stomatite et un gros élargissement des rebords alvéolaires des maxillaires supérieur et inférieur. La res-

piration très intense, bruyante. On refait est une nouvelle ponction lombaire : la tension initiale du L. C. R. est de 50 cm. et monte à 60 cm., le liquide coule en jet.

On fait 5 séances de radiothérapie. L'état général s'aggrave de plus en plus, l'enfant crie continuellement et paraît beaucoup souffrir. La température monte à 40°5 et l'enfant succombe le 3 novembre 1932.

Autopsie. — Le cuir chevelu est facilement décollé et n'adhère en aucun point à la boîte crânienne. La voûte osseuse a l'aspect normal, mais latéralement les deux fosses ptérygo-maxillaires sont remplies par une voussure de l'os, à reflets bleu verdâtre. Cette voussure a une consistance un peu dépressible et surtout la pointe d'un bistouri y entre avec une facilité remarquable, comme s'il s'agissait d'un os spongieux. A la coupe, cette tuméfaction est constituée par une substance granuleuse, très sanglante, rappelant l'aspect ordinaire de la moelle osseuse. Les pariétaux présentent des ecchymoses.

A l'ouverture de la boîte crânienne on note aussitôt que la fosse cérébrale moyenne, au niveau des grandes ailes du sphénoïde, est soulevée par deux tumeurs bilatérales, incluses entre le périoste et la dure-mère. Elles se présentent sous la forme de caillots, de grosseur d'une grande noix. Leur consistance et l'aspect extérieur sont les mêmes que ceux de tumeurs qui remplissent la fosse ptérygo-maxillaire et paraissent en continuité avec elles. Elles s'étendent en avant vers les orbites qu'elles comblent en partie. La dure-mère paraît épaissie; en aucun point elle n'est adhérente. La région du chiasma est également soulevée par la tumeur, qui se continue en faisant

un pont à ce niveau. La région temporale est infiltrée.

Le rein gauche paraît normal. Au-dessus du rein droit il existe une tumeur semblable à celle trouvée dans le crâne. Elle est adhérente au rein, dépendant, semble-t-il, de la surrénale droite. Le rein est déformé par la compression de la masse qui le surmonte. Un ganglion, gros comme une petite noix, est trouvé dans les tissus entourant la tumeur. La rate est normale en apparence, de même le cœur et les poumons. Rien d'anormal au niveau du squelette du tronc et des membres. Pas d'adénopathie.

L'examen histologique a été pratiqué par M. le Professeur agrégé Oberling.

(La coloration a été faite au bleu de toluidine-éosine orange.)

Tumeur cranienne. — Le tissu tumoral se montre constitué par des nappes cellulaires divisées par des tractus conjonctifs et parsemé de foyers de nécrose et d'hémorragies.

Au fort grossissement le tissu néoplasique présente une structure assez homogène; il se montre constitué par des cellules libres, de taille et d'aspect variables, tassées les unes contre les autres.

L'examen cytologique détaillé offre une certaine difficulté en raison de la cytolyse assez avancée des éléments néoplasiques. Beaucoup de cellules montrent un noyau régulier à chromatine fine et un corps cytoplasmique nettement visible, paraissant tantôt homogène, tantôt finement granuleux. L'aspect général de ces cellules rap-

pelle de très près la série des myélocytes. A côté de ces éléments on en voit beaucoup d'autres, qui montrent un noyau plus sombre avec de grosses mottes de chromatine, disposées dans la zone périphérique du caryoplasma et un cytoplasme nettement acidophile. L'évolution ultérieure des éléments semble se traduire par une pycnose et une fragmentation du noyau et c'est ainsi que prennent naissance des images d'érythroblastes acidophiles et de globules nucléés anormaux que l'on rencontre en grand nombre dans tout le domaine du tissu tumoral. A côté de ces éléments qui rappellent plus ou moins les cellules de la lignée myéloïde et érythropoïétique, on trouve beaucoup de cellules anormales à noyau hypochromique monstrueux. Certaines de ces cellules offrent une vague ressemblance avec des mégacaryocytes, d'autres répondent sans doute à des éléments néoplasiques complètement atypiques. Il s'agit donc d'un myélome (myélosarcome) caractérisé par la présence de nombreux éléments de la série rouge. Le diagnostic qu'il convient d'appliquer est celui d'un myélosarcome érythroblastique ou érythroblastome.

Nous remercions Madame Chatain, infirmière du service, pour l'aide complaisante qu'elle nous a apportée dans les travaux de laboratoire.

CONCLUSIONS

1. Le chlorome est une affection rare frappant les enfants et les adolescents, exceptionnellement les adultes; le sexe masculin est atteint en majorité des cas.

2. Il est caractérisé par des tumeurs multiples du crâne et de la face, réalisant les déformations caractéristiques de la « tête de grenouille ». Tous les os du squelette peuvent cependant être atteints mais beaucoup plus rarement.

3. La symptomatologie est très variable; aux phénomènes généraux graves s'ajoutent les symptômes de diverses localisations des tumeurs.

4. Il doit son nom à la coloration verte spéciale des néoformations dont la malignité est incontestable.

5. Son point de départ dans la moelle osseuse lui a valu le nom de myélosarcome dont la structure histologique est celle de tumeur sanguine formée par les cellules de la lignée blanche ou rouge.

6. La pathogénie paraît être celle de tous les sarcomes, dont la nature infectieuse semble probable.

7. Le diagnostic se fait par la triade symptomatique : tumeurs osseuses, formule sanguine de l'anémie pernicieuse, formule sanguine de la leucémie aiguë.

8. L'évolution est très rapide, le pronostic toujours fatal.

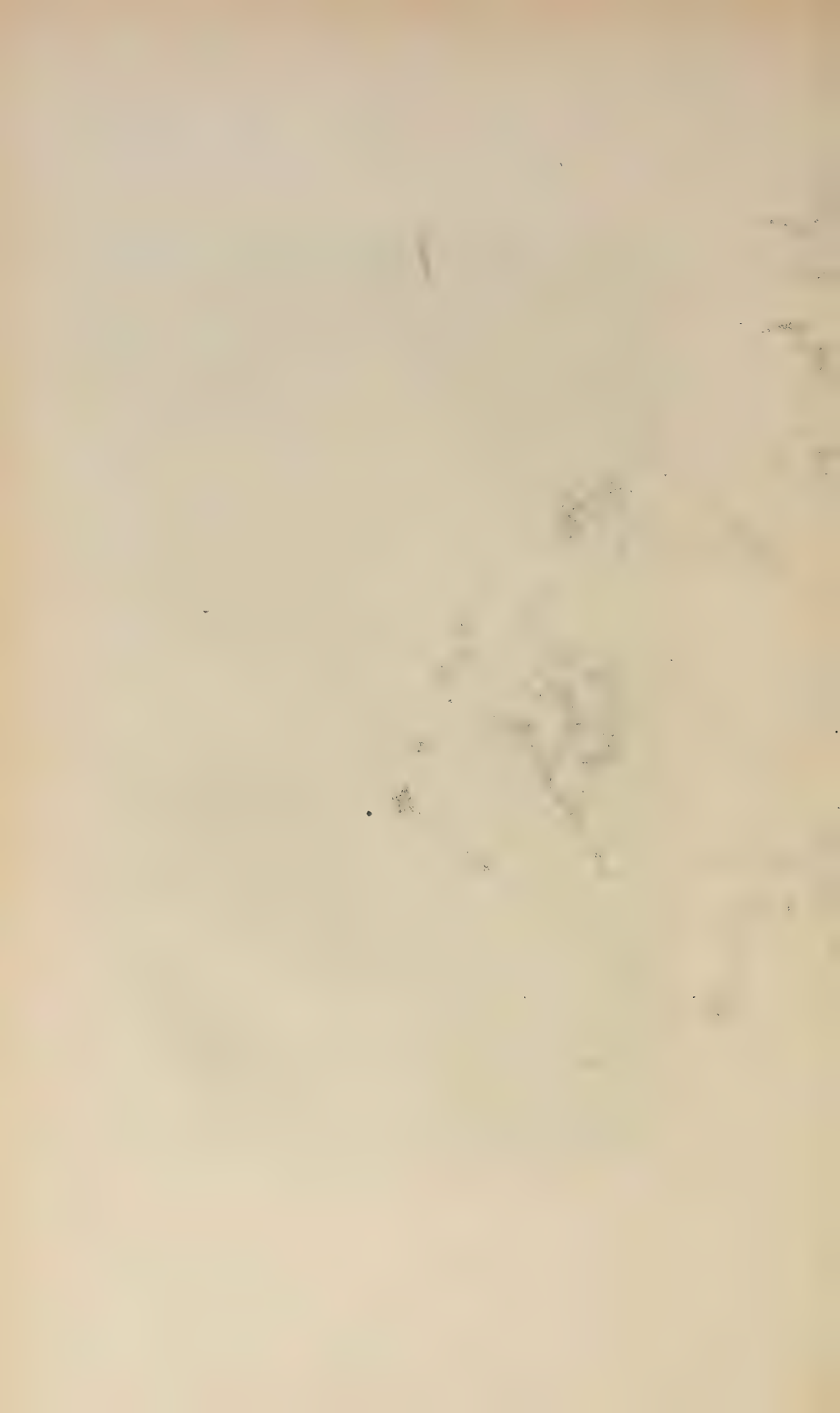
9. Aucun traitement ne s'est montré efficace, il n'existe que des traitements purement palliatifs.

Président : M. CLERC, Professeur.

Vu : *Vu et permis d'imprimer :*

Le Doyen,	Le Recteur de l'Académie de Paris,
BALTHAZARD.	S. CHARLETY.





BIBLIOGRAPHIE

ABRIKOSOFF (A.-I.). — Ueber ein Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark *Virchows Archiv* 1903, Bd. 173, p. 335.

ARAN (F.-A.). — Note sur une forme particulière et encore peu connue de cancer de la dure-mère et des os du crâne (cancer vert, chloroma), *Archives générales de Médecine* 1854, p. 385.

AUBERTIN (Ch.). — Origine myélogène de la leucémie aiguë, *La Semaine Médicale* 1905, p. 277.

— Pathologie du globule rouge, *Nouveau Traité de Médecine* 1927, fasc. IX, p. 143.

— Le chlorome, *Le Monde Médical* 1929, p. 33.

BERGER (L.). — Le sarcome érythroblastique (érythroblastome; myélome érythroblastique), *Archives françaises de Pathologie Générale et Expérimentale* 1923, p. 49.

BLATT (N.). — Ueber das Chlorom der Orbita, *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1931, Bd. 87, p. 209.

BRAHN (B.). — Ueber den Chloromfarbstoff, *Virchows Archiv* 1922, Bd. 237, p. 324.

CANTIERI (C.). — Contributo clinico. Sul cloroma. *II Morgagni* 1926, p. 621.

CLERC (A.). — La lymphadénie typique, *La Presse médicale* 1910, p. 291.

— La lymphadénie atypique, *La Presse médicale* 1910, p. 299.

— La lymphadénie, *La Presse médicale* 1910, p. 343.

— Pathologie du globule blanc, *Nouveau Traité de Médecine* 1927, fasc. IX, pp. 262, 352, 409.

CORNIL (V.) et RANVIER (L.). — *Manuel d'histologie pathologique* 1907, t. III, p. 1074.

ERNST (P.). — Ueber den Farbstoff des Chloroms, *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1921, p. 334.

FEER (E.). — Zur Kenntnis der Chloroleukämien im Kindesalter, *Jahrbuch für Kinderheilkunde* 1927, p. 155.

FORGUE (E.). — Des tumeurs en général, *Précis de Pathologie externe* 1928, t. I, p. 324.

FROBESSE (C.). — Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) mit Kalkmetastasen in Lungen,

- Nieren und der Uterusschleimhaut, *Virchows Archiv* 1916, Bd. 222, p. 291.
- GALLEMAERTS. — Chlorome avec métastase intraoculaire, *Bull. et Mém. de la Société française d'ophtalmologie* 1914, p. 486.
- GANDOLFO (S.). — Contributo alla conoscenza del cloroma infantile. Studio clinico ed ematologico, *La Pediatria* 1929, p. 1029.
- GERBASI (M.). — Alcune considerazioni sul cloroma, *La Pediatria* 1929, p. 87.
- HEIBERG (K.-A.). — Chlorom und Gewächsbildung, *Virchows Archiv* 1930, p. 172.
- HEISSEN (F.). — Chlorom und Zentralnervensystem, *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1925, p. 248.
- HIRSCHFELD (H.). — Erfahrungen mit der Oxydase- und Peroxydase-reaktion, *Medizinische Klinik* 1924, p. 247.
- Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe, *Enzyklopaedie der Klinischen Medizin* 1925, Bd. I, pp. 183, 467, 497.
- HUGOUNENQ (L.) et PAVIOT. — Sur les propriétés oxydantes, peut-être dues à des actions diastasiques de quelques tumeurs malignes, *Comptes rendus de la Société de Biologie* 1896, p. 352.

KLIENEBERGER (C.). — Akuter Uebergang einer chronischen myeloïden Leukämie in eine (akute) Myeloblastenleukämie, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1909, p. 2161.

KRUMBEIN (C.). — Ein histologisch untersuchter Fall von Chlorom des Felsenbeins (Ein Beitrag zur Frage der Pathologie des Chloroms), *Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie...* 1927, p. 209.

LECENE (P.). — Un cas de « chlorome » de l'extrémité supérieure de l'humérus, traité par la résection étendue. Guérison maintenue au bout de onze mois, *Bull. et Mém. de la Société nationale de Chirurgie* 1927, p. 1328.

LESNE, HERAUX et STIEFFEL. — Un cas de leucoblastome chez le nourrisson, *Bull. de la Société de Pédiatrie* 1927, p. 441.

LOUET (L.). — La leucosarcomatose, *Thèse de Paris* 1925.

MARMILLOT (M.). — Le chlorome de l'orbite, *Thèse de Lyon* 1927.

MARTELLI (C.-D.). — Rivista Sintetica. Il cloroma, *Gazzetta internazionale di Medicina, Chirurgia, Igiene...* 1911, pp. 952, 978, 1001, 1027.

MEYER (P.) et BERGER (L.). — Contribution à l'étude du chlorome, *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang* 1924, p. 634.

MULLER (H.-W.). — Ein Fall von Chlorom bei Myeloblastenleukämie, *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1926, Bd. 34, p. 575.

PAGNIEZ (Ph.), COSTE (F.) et RAVINA (A.). — Leucémie myéloïde traitée avec succès par l'irradiation et compliquée secondairement de chlorome, *Annales de Médecine* 1924, p. 416.

PAVIOT et GALLOIS. — De la véritable nature du « chloroma », *Comptes rendus de la Société de Biologie* 1896, p. 919.

PISSAVY et RICHET (Ch.) fils. — Etude clinique, hématologique et anatomique d'un cas de chlorome atypique, *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang* 1912, p. 248.

QUINCKE (H.). — Zur Kenntnis der hämatologischen Verhältnisse bei einigen seltenen Erkrankungen, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1929, p. 1124.

RAVOT (M.). — Etude sur le chlorome, *Thèse de Lille* 1908.

RIBBERT (H.). — Ueber das Myelom, *Centralblatt für Allgemeine Pathologie u. Pathologische Anatomie* 1904, p. 337.

RIEUX. — Hématologie physiologique, *Traité d'Hématologie clinique* 1924, p. 63.

SABATINI (L.). — Contributo allo studio del cloroma, *Rinascenza Medica* 1926, p. 5.

SALTYKOW (S.). — Beitrag zur Kenntniss des Myéloms, *Virchows Archiv* 1903, Bd., 173, p. 531.

TOGLIA (C.). — Su di un caso di cloroma, *Rinascenza Medica* 1930, p. 500.

VOLPE (G.). — Su di un caso di cloroma, *La Pediatria* 1932, p. 1165.

VOLPE (A.) et BLOISE (N.-L.). — Lymphosarcomes abdominaux avec des métastases cranio-faciales. Masque chloromateux, *Archives de Médecine des enfants* 1927, p. 73.

WEIL (P.-E.). — Pathologie des organes hématopoïétiques, *Nouveau Traité de Médecine* 1927, fasc. IX, p. 544.

WEIL (P.-E.) et BLOCH (M.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, *Précis de Pathologie médicale* 1922, t. IV.

WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Un cas d'anémie rapidement mortelle avec apparition de tumeurs osseuses, pouvant être considéré comme chlorome, *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 1930, p. 1237.

WEIL (P.-E.), ISCH-WALL et BERTRAND. — Un cas de chlorome avec leucémie aiguë, *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 1930, p. 1231.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	9
Etude Clinique : Etiologie	10
Symptomatologie	11
Evolution	16
Hématologie	17
Anatomie pathologique : examen macroscopique	21
Examen microscopique	24
Etude de la matière colorante	29
Historique et Pathogénie	32
Diagnostic. Pronostic. Traitement	40
Observations	44
Bibliographie	65

